

PAT-NO: JP404327525A
DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 04327525 A
TITLE: SUSTAINED RELEASE MEDICINE-CONTAINING CERAMIC
POROUS SUBSTANCE
PUBN-DATE: November 17, 1992

INVENTOR-INFORMATION:
NAME
ISHII, TSUNEHIO

ASSIGNEE-INFORMATION:
NAME COUNTRY
KYOCERA CORP N/A

APPL-NO: JP03097747
APPL-DATE: April 26, 1991

INT-CL (IPC): A61K009/00, A61K047/02 , A61K047/36 , A61K047/42 ,
A61L027/00

ABSTRACT:

PURPOSE: To obtain a sustained release medicine-containing ceramic porous substance capable of sustaining a medicine for a long period and preventing side effects due to concentrated elution of the medicine by applying a biodegradable substrate containing the medicine, dispersed and held therein to the inner wall surfaces in pores and the outside surface of a ceramic porous substance.

CONSTITUTION: A sustained release medicine-containing ceramic porous substance is obtained by applying a biodegradable substrate containing and holding a dispersed medicine therein and further containing at least

one

selected from chitin and its derivative or collagen to the inner wall surfaces

of pores and the outside surface of a ceramic porous substance composed of

calcium phosphate-based ceramics, alumina, zirconia, etc. Calcium phosphate-based ceramics excellent in biocompatibility, etc., are preferred as

the aforementioned ceramics and tricalcium phosphate and hydroxyapatite at

1.4-1.7 atomic ratio (Ca/P) are especially preferred in aspect of rapid

production of newly formed bones. The porosity of the ceramic porous substance

is preferably 30-95% and the average pore diameter is preferably within the

range of 10-300 μ m.

COPYRIGHT: (C)1992, JPO&Japio

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-327525

(43) 公開日 平成4年(1992)11月17日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/00	G	7329-4C		
47/02	B	7329-4C		
47/36	C	7329-4C		
47/42	C	7329-4C		
A 6 1 L 27/00	F	7038-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平3-97747

(22) 出願日 平成3年(1991)4月26日

(71) 出願人 000006633

京セラ株式会社

京都府京都市山科区東野北井ノ上町5番地の22

(72) 発明者 石井 経裕

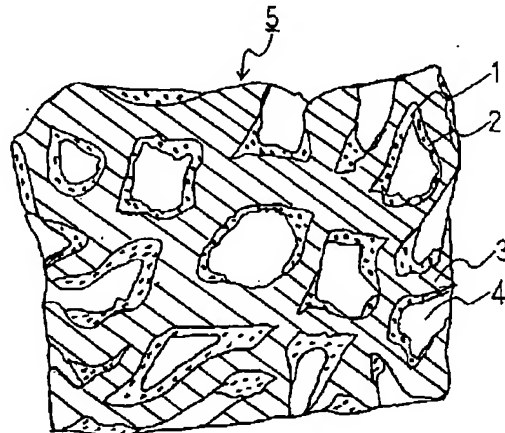
滋賀県蒲生郡蒲生町川合10番地の1 京セラ株式会社滋賀蒲生工場内

(54) 【発明の名称】 徐放性薬剤含有セラミックス多孔体

(57) 【要約】

【構成】 薬剤を分散保持した、キチン及びその誘導体もしくはコラーゲンから選ばれる少なくとも一種を含む生体分解性基材が、セラミックス多孔体の孔内壁面及び外側表面に付着して成る徐放性薬剤含有セラミックス多孔体。

【効果】 本発明のセラミックス多孔体を患部に適用した場合、薬剤の長時間にわたる安定した徐放、すなわち薬効の長期持続が可能で薬剤の集中的溶出による副作用を防ぐとともに生体内において安全性の高い材料を骨材、薬剤の保持材料を使用しているので生体に悪影響を与える心配がなく患者の心理的不安を取り除くことができる。



【特許請求の範囲】

薬剤を分散保持した、キチン及びその誘導体もしくはコラーゲンから選ばれる少なくとも一種を含む生体分解性基材が、セラミックス多孔体の孔内壁面及び外側表面に付着して成る徐放性薬剤含有セラミックス多孔体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、骨の切除を行った部位に補填する人工骨や、骨髄炎、悪性腫瘍等の治療、感染予防等に利用される、薬剤を制御下に徐放しうる薬剤含有のセラミックス多孔体に関するものである。

【0002】

【従来の技術】局在する炎症や腫瘍等に対し薬剤を投与する場合、薬効は薬剤の局所対流時間によって大きく作用される。一般に生体側は、このような薬剤を速やかに排除する機能を働かせる性質を持っているため、投与直後から血液中に吸収還流され、肝臓や腎臓を通じて排泄されるのが常である。

【0003】この急速な排泄作用に抗して薬剤の効果を長時間に渡って持続させるためには、薬剤を徐放的に投与する方法を講じなければならない。この目的の為に、セラミックス体の気孔内に薬剤を含浸させた薬液含浸多孔質セラミックス（特開昭59-101145号公報）、粒状体が有する小孔中に医薬を含有させた医薬投与用セラミック小粒体（特公昭62-6522）、小孔内に抗生物質を入れその周囲をリン酸カルシウム層とするリン酸カルシウム質充填材（特開昭60-106459）がある。

【0004】

【従来技術の課題】上記薬剤含有セラミックス体はいずれも、セラミックスの気孔内に薬剤をそのまま保持させ*30

*ているすぎないので、薬効の長時間維持が必ずしも十分でない。

【0005】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するため本発明は単なる薬剤含浸容器に留まる物ではなく、薬効の持続的効果に優れる、薬剤を保持した、キチン及びその誘導体もしくはコラーゲンから選ばれる少なくとも一種を含む生体分解性基材が、セラミックス多孔体の孔内壁面及び外側表面に付着して成る徐放性薬剤含有セラミックス多孔体を提供する。

【0006】

【実施例】

実施例1

ヒドロキシアパタイトをボールミルにて泥漿状態にし、約1cm³の#30のウレタンフォームに含浸された後、1300℃にて焼成し、気孔率90%、平均孔径300μmのヒドロキシアパタイトから成るセラミックス多孔体を2個作製した。次に、キチン5g、コラーゲン1gをPH3.0の塩酸溶液50mlに溶解し、この複合溶液に抗生物質のカナマイシン2gを混和させた。この溶液に上記のヒドロキシアパタイト多孔体のうち1個を浸漬、減圧脱泡、乾燥した後、過剰な塩酸を除去する為に洗浄を水洗で行い、図1の模式図に示されるようなカナマイシン1が分散保持されたキチン・コラーゲン生体分解性基材2が前記ヒドロキシアパタイト多孔体3の孔4の孔内表面、及び外部表面に付着した状態で含有された本発明の徐放性薬剤含有セラミックス多孔体5を作製した。

【0007】

【表1】

特性 \ サンプル	従来の薬剤含有セラミックス多孔体	本発明の徐放性薬剤含有セラミックス多孔体
圧縮強度 (Kg/cm ²)	2.3	3.8
カナマイシンの含有量 (mg)	110	100

【0008】このようにして作製された上記本発明によるセラミックス多孔体1個と上記生体分解性基材を含まないセラミックス多孔体の物性特性を評価した結果を表1に示す。尚、圧縮強度の測定は万能試験機で行った。

【0009】次に、上記のセラミックス多孔体にカナマイシンを泥漿状態にし含有させた従来の薬剤含有セラミックス多孔体と上記の本発明による徐放性薬剤含有セラミックス多孔体をリン酸緩衝液50mlに浸漬し、37℃恒温

器中で徐放されカナマイシンの累計溶出率を液体クロマトグラフで経時的に調べた。その結果を表2に示す。なお、従来の薬剤含有セラミックス多孔体によるカナマイシンの含有はカナマイシンを数μmに粉碎後、粘性をもたせる為に滅菌水を加え泥漿状態にし、そこに前記セラミックス多孔体に含浸させ、その後乾燥させて実施した。

【0010】

【表2】

日 \ サンプル	従来の薬剤含有セラミックス多孔体のカナマイシン累計溶出率(%)	本発明の徐放性薬剤含有セラミックス多孔体のカナマイシン累計溶出率(%)
1日	20	10
5日	86	40
10日	92	63
20日	95	82
40日	94	92

【0011】図2は表2の結果をグラフ化したものであって、図2からも明らかなように単にカナマイシンを含有させたものにおいては8日、一方カナマイシンが分散保持されたキチン・コラーゲン生体分解性基材が多孔体の孔内表面に付着した状態で含有された本発明の徐放性薬剤含浸セラミックス多孔体では約32日であり、本発明のものが従来のものよりも長期にわたり安定した薬剤の溶出が行われたことが判る。

【0012】ところで、セラミックス多孔体を構成する材料としては例えば、リン酸カルシウム系セラミックス、アルミナ、ジルコニア等の生体適合性のないものが用いられる。その中でも新成骨の生成が良好で、生体親和性等に優れるリン酸カルシウム系セラミックスが最適である。

【0013】リン酸カルシウム化合物には $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (ブルッシャイト)、 CaHPO_4 (モネタイト)、 $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ (ピロリン酸カルシウム)、 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (トリカルシウムホスフェート)、 $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ (ヒドロキシアパタイト)などがあり、これらの化合物を単独、又は2種以上の混合物として用いることが出来る。その中でもCa/Pの原子比が1.4～1.7範囲内にあるトリカルシウムホスフェート、ヒドロキシアパタイトなどのものが他のリン酸カルシウム化合物より新成骨の生成が速いという理由から好ましい。

【0014】セラミックス多孔体は薬剤を分散保持した生体分解性基材が、その孔の表面に付着して含有され得る任意の気孔率、平均孔径を持っている。一般に本発明

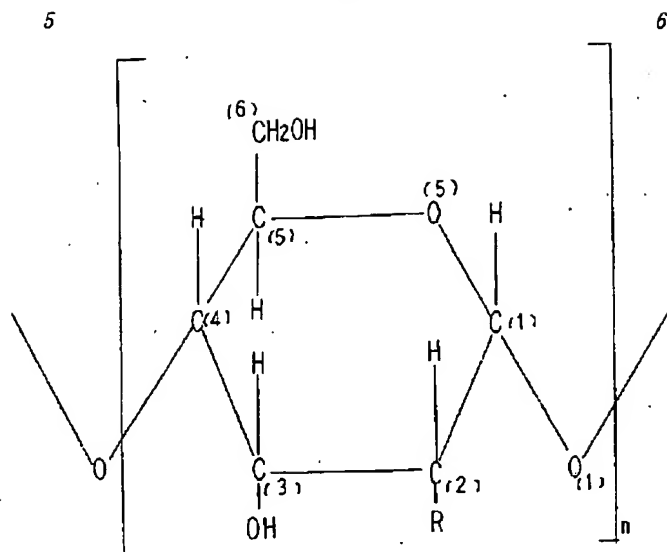
と同様な目的に使用される薬剤キャリアは通常気孔率＝10～98%、平均孔径＝1～500 μm であるが、本発明の構成要素であるセラミックス多孔体においては気孔率が30%以下、又は平均孔径が10 μm 以下では薬剤を分散保持した生体分解基材が十分に含有されず、気孔率が95%以上のものは作製困難、あるいは不可能である。また、平均孔径が300 μm 以上では分散保持された薬効の持続時間が短くなって効果が十分に上がらない。したがって、本発明のセラミックス多孔体の気孔率は30～95%、平均孔径としては10～300 μm が好ましい。

【0015】セラミックス多孔体の製造方法には公知の種々の方法を取ることができる。例えば、セラミックス粉末に有機物を混合成形、焼成することによって気孔率が約50%までの多孔体を製造することができる。又、本実施例と同一の方法である高分子性材料のスポンジをセラミックス粉末が混和された泥漿に浸漬し、焼成することによって気孔率を約95%まで上げることが出来る。

【0016】次に、薬剤を分散保持する生体分解性基材としてのキチンとは甲殻類、昆虫中類等を塩酸処理ならびに可性ソーダ処理して蛋白質及び無機質を分離精製することによって得られるN-アセチル-Dグルコサミンが β -1,4結合したものであり、キトサンはその脱アセチル化物である。化1はキチン、キトサンの一般式を示している。

【0017】

【化1】



R: OH セルロース
 NH₂ キトサン
 NHCOCH₃ キチン

(注) 1. ()内の数字は構造単位(単糖残基)
 を構成する各原子の番号。
 2. nは重合度。

【0018】薬剤を保持する為の生体分解性基材としては、キチン、キトサン、エーテル化物、エステル化物、カルボキシルメチル化物等それらの誘導体、及びコラーゲンが用いられるが、このうちコラーゲンは動物の骨や皮膚などの結合組織を構成している主要なタンパク質で、その分子量は約10万のポリペプチド鎖が3本集まったコラーゲン特有の螺旋構造を形成している。この分子の両末端に螺旋構造をとらないペプチド鎖(テロペプチド)が付いており、コラーゲンの抗原性は、このテロペプチドの存在によるものであると知られている。薬剤を保持するのに用いられる生体分解性基材としてのコラーゲンは、牛皮等を公知の方法である酵素処理方法やアルカリ処理方法によって作られる実質的にテロペプチド鎖を含まない、すなわち抗原性を有さないアテロコラーゲンが用いられる。又、コラーゲンの変成体であるゼラチンも薬剤を保持する生体分解性基材として用いることが出来る。

【0019】薬剤を保持するのに用いられる生体分解性基材の種類、濃度等は、目的、用途に応じて選択される。

【0020】保持される薬剤としては、長時間に渡り薬効維持を必要とする医薬である。例えば、抗生物質、制ガン剤、蛋白質薬剤、骨形成因子等がある。具体的に示せば、抗生物質としては、ペニシリン類、セファロsporin類、カナマイシン、テトラサイクリン、アクチノマイシン等が用いられる。制ガン剤としては、カルチノフィリン、ザルコマイシン、プレオマイシン、シクロホフ

ファミド等が用いられる。骨形成因子としては、ボーンモルフォロジックプロテイン等が用いられる。上記のような薬剤を生体分解性基材に保持させる方法は、先ず、薬剤を保持するのに用いられる生体分解性基材、キチン、キトサン、コラーゲン等をギ酸、塩酸、酢酸等の溶媒に溶解し、薬剤を分散させ、そして、セラミックスの多孔体を滅菌した後、上記の薬剤を分散含有させた溶液に、上記多孔体を浸漬させ真空ポンプなどで、減圧を行うことによって、孔内の空気が排除され、薬剤を保持した生体分解性基材が多孔体の孔内表面に付着する。これに常温乾燥もしくは凍結乾燥を行い、薬剤を保持した生体分解性基材が多孔体の孔内の表面に付着した徐放性薬剤含有セラミックス多孔体が得られる。

【0021】一方、スポンジ状の有機質連続多孔体にセラミックス粉末を混和させた泥漿を含浸、焼成することによって得られる多孔体は、強度が低くなる。しかしながら、この多孔体に薬剤を保持した生体分解性基材が多孔体の外表面、及び孔内の表面をコートするので強度が高くなる。なお、含有される薬剤の量は、セラミックス多孔体の大きさ、形状、使用目的等によって異なり、適応される症例に応じて決められる。

【0022】実施例2

トリカルシウムホスフェート100gに対して、ナフタリン50gを混合、プレス成形したものを1200℃にて焼成後、分級し、αトリカルシウムホスフェートのセラミックス多孔体を2個作製した。

【0023】キトサン4gをPB4.0のギ酸溶液50mlに溶解

した液に抗ガン剤のシスプラチン3gを分散させた。この溶液に上記の多孔体顆粒30gを浸漬、減圧脱泡、乾燥し、シスプラチンを分散保持したキトサン生体分解性基材が孔内の表面に付着したキトサン生体分解性基材が孔内の表面及び外部表面に付着した α トリカルシウムホスフェートの本発明による徐放性薬剤含有セラミックス多孔体を作製した。上記のシスプラチンを分散保持した生体分解性基材を含有した多孔体の α トリカルシウムホスフェートの物性値を表3に示す。

【0024】

【表3】

特性	物性値
気孔率(%)	45
平均孔径(μm)	90
圧縮強度(kg/cm^2)	80
1g当たりのシラスチンの含有量(mg)	45

*【0025】また、平行して上記のセラミックス多孔体のうち残りの1個をPH7.4のリン酸緩衝液50mlに浸漬しシスプラチンを含有させた従来の薬剤含有セラミックス多孔体を作製し、上述の方法で作製されたキトサンにシスプラチンを分散保持させた前記本発明の徐放性薬剤含有セラミックス多孔体とともに実施例1と同様にシスプラチンの累計溶出率を経時的に調べた結果を表4示す。

【0026】

10 【表4】

20

*30

日 \ サンプル	従来の薬剤含有セラミックス多孔体のシスプラチン累計溶出率(%)	本発明の徐放性薬剤含有セラミックス多孔体のシスプラチン累計溶出率(%)
1日	15	7
5日	63	30
10日	93	48
20日	95	75
40日	98	92

【0027】また、表4の結果をグラフ化したものを図 50 3に示す。表4、及び図3から明らかなように従来の薬

剤含有セラミックス多孔体では、10日以後は徐放性がなくなり、持続的な薬効は期待できないが、一方本発明による多孔性セラミックスでは40日を経過しても安定した溶出傾向がみられ、持続的な薬剤の溶出が起きている。

【0028】実施例3

トリカルシウムホスフェート100gに対してパラフィンワックス40gを混合、プレス成形したものを1100℃にて焼成後、気孔率35%、平均孔径200 μm のβ-トリカルシウムホスフェートのセラミックス多孔体2個を作製した。

【0029】キトサン2gをPH5の酢酸溶液50mlに溶解した溶液に抗生物質、テトラサイクリン2gを混和させた。この溶液に上記セラミックス多孔体のうち1個を浸漬し、その他、実施例1と同様な方法で本発明の徐放性薬剤含有セラミックス多孔体を作製した。また、上記セラミックス多孔体の残りの1個を使って実施例1と同様な方法を用い、テトラサイクリン含有の従来の薬剤含有セラミックス多孔体を作製した。前者のテトラサイクリンの量は多孔体1cm³ 当たり45mg、後者は50mgであったが、実施例1と同様な方法でテトラサイクリンの累計溶出率を経時的に調べた。その結果を図4に示す。

【0030】図4から明らかなように、本発明の徐放性薬剤含有セラミックス多孔体は60日を経過しても薬剤の徐放性を示したことが判る。

【0031】実施例4

ヒドロキシアパタイト100gに対して、カーボン50gを混合、プレス成形したものを1100℃にて焼成後、気孔率50%、平均孔径40 μm のセラミックス多孔体2個を作製した。

【0032】キトサン2g、ゼラチン1gをPH5.0の酢酸溶液50mlに溶解し、この溶液に制ガン剤であるプレオマイシン2gを混和した。その他、実施例1と同様な方法で本発明の徐放性薬剤含有セラミックス多孔体、また、同じく実施例1と同様な方法でプレオマイシンを含有した従来の薬剤含有セラミックス多孔体をそれぞれ1個ずつ作製した。前者のプレオマイシン含有量は多孔体1cm³ 当たり22mg、後者は25mgであったが、これらを用いて実施例1と同様に累計溶出率を経時的に調べた。その結果を図5に示す。

【0033】図5から明らかなように、本発明の徐放性薬剤含有セラミックス多孔体は40日を経過しても累計溶出率が約60%であり、薬剤の徐放性を示すことが判る。

【0034】比較例

ヒドロキシアパタイトをボールミルにて泥漿状態にし、約1cm³ の#10のウレタンフォームに含浸された後、130

0℃にて焼成し、気孔率97%、平均孔径350 μm のヒドロキシアパタイトから成るセラミックス多孔体を作製した。次に、キチン5g、コラーゲン1gをPH 3.0の塩酸溶液50mlに溶解し、この複合溶液に抗生物質のカナマイシン2gを混和させた。その他、実施例1と同様な方法でカナマイシンの含有量が多孔体1cm³ 当たり12mgであるカナマイシンがキトサンに分散保持されている薬剤含有のセラミックス多孔体を作製し、同じく実施例1と同様な方法でカナマイシンの累計溶出率を経時的に調べた。その結果を図6に示す。

【0035】図6より明らかなように、この薬剤含有のセラミックス多孔体では約15日で90%の累計溶出率があり、前記の幾つかの従来の薬剤含有セラミックス多孔体とほとんど差が認められなかった。

【0036】以上、述べてきたように生体分解性基材としてのキチン、キトサン及びその誘導体、コラーゲンは生体材料として安全性が高く、そしてこれらの生体分解性基材の濃度をかえることによって本発明の多孔体セラミックスは徐放する薬剤の量、徐放時間を調整、制御することができる。また、上記多孔体セラミックスの骨格であるリン酸カルシウム系材料は骨との親和性に優れ抗生物質等の薬剤を含有した骨補填材料として最適なものである。

【0037】

【発明の効果】本発明のセラミックス多孔体を患部に適用した場合、薬剤の長時間にわたる安定した徐放、すなわち薬効の長期持続が可能で薬剤の集中的溶出による副作用を防ぐとともに生体内において安全性の高い材料を骨材、薬剤の保持材料を使用しているので生体に悪影響を与える心配がなく患者の心理的不安を取り除くことができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明のセラミックス多孔体を示す部分破断断面図である。

【図2】表2の結果をグラフ化した図である。

【図3】表4の結果をグラフ化した図である。

【図4】実施例3の結果をグラフ化した図である。

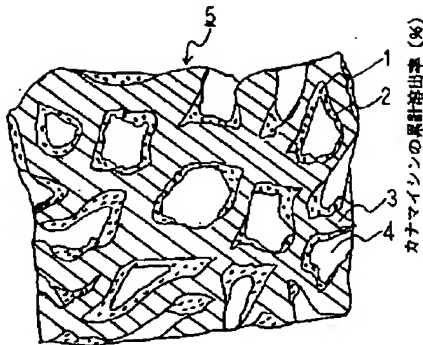
【図5】実施例4の結果をグラフ化した図である。

【図6】比較例の結果をグラフ化した図である。

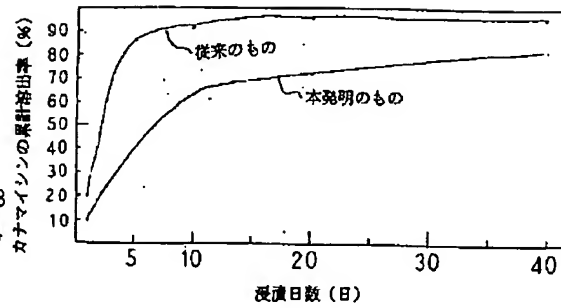
【符号の説明】

- 1：カナマイシン
- 2：キチン・コラーゲン生体分解性基材
- 3：多孔体
- 4：孔
- 5：本発明のセラミックス多孔体

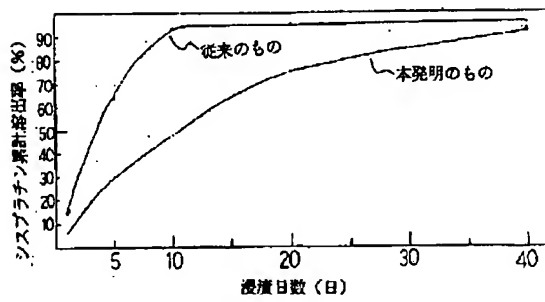
【図1】



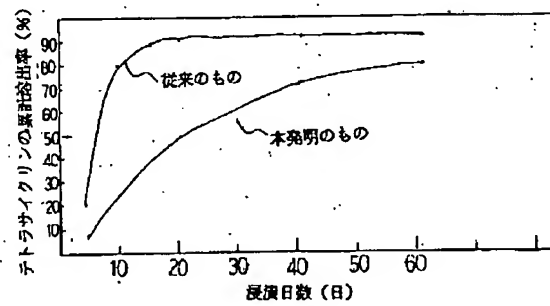
【図2】



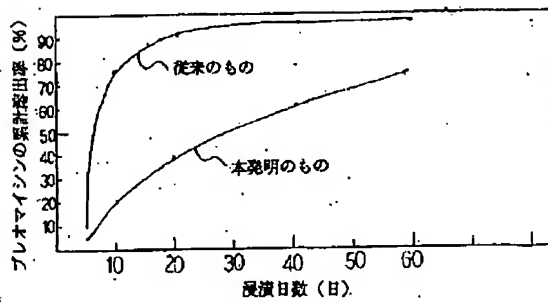
【図3】



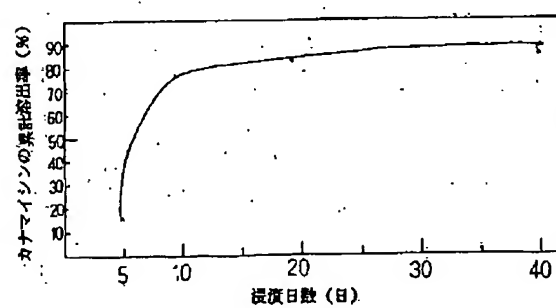
【図4】



【図5】



【図6】



Disclaimer:

This English translation is produced by machine translation and may contain errors. The JPO, the INPTI, and those who drafted this document in the original language are not responsible for the result of the translation.

Notes:

1. Untranslatable words are replaced with asterisks (****).
2. Texts in the figures are not translated and shown as it is.

Translated: 05:39:32 JST 01/19/2008

Dictionary: Last updated 01/18/2008 / Priority: 1. Chemistry / 2. Medical/Pharmaceutical sciences / 3. Biotechnology

CLAIMS

(57) [Claim(s)]

The sustained-release drugs content ceramic porous body in which the biolysis nature base material which is chosen from the chitin and its derivative, or collagen which carried out distributed maintenance of the drugs, and which contains a kind at least adheres to the inner-wall-of-hole side and the outside surface of a ceramic porous body.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]**[0001]**

[Industrial Application] This invention relates to the ceramic porous body of the drugs content which can be released gradually under control of drugs used for the therapy of the artificial bone filled up to the part which excised the bone, an osteomyelitis, a malignant tumor, etc., etc., prevention of transmission, etc.

[0002]

[Description of the Prior Art] When prescribing drugs for the patient to inflammation, a tumor, etc. which carry out the localization, drug effect acts greatly by the partial convection time of drugs. Generally, since the living body side has the character to use the mechanism which eliminates such drugs promptly, it is a usual state for absorption flowing back to be carried out into blood from immediately after administration, and to be excreted through liver or a

kidney.

[0003] In order to resist this rapid excretory process and to make the effect of drugs maintain over a long time, you have to devise the method of prescribing drugs for the patient in gradual release. drug solution sinking-in porous ceramics (JP,59-101145,A) which infiltrated drugs into the pore of a ceramic object for this purpose The nature filler of calcium phosphate (JP,60-106459,A) which puts in antibiotics and uses the circumference as a calcium phosphate layer is in the ceramic granule object for physic administration (JP,62-6522,B) which made physic contain in the stoma which a granule has, and the stoma.

[0004]

[Description of the Prior Art] In the pore of Ceramics Sub-Division, each above-mentioned drugs content ceramic object is that which is making drugs hold as it is and which is passed over which and twisted, and is not necessarily enough. [of prolonged maintenance of drug effect]

[0005]

[Means for solving problem] In order to solve the above-mentioned technical problem, this invention is not the thing which stops at a mere drugs sinking-in container. The biolysis nature base material which is chosen from the chitin and its derivative, or, collagen holding the drugs which are excellent in the continuous effect of drug effect and which contains a kind at least offers the sustained-release drugs content ceramic porous body adhering to the inner-wall-of-hole side and the outside surface of a ceramic porous body.

[0006]

[Working example]

Work-example 1 hydroxyapatite is changed into slurry status with a ball mill, and it is 3 about 1cm. #30 After sinking into urethane foam, it calcinates at 1300 degrees C, and they are 90% of porosity, and the average pore size 300. mum Two ceramic porous bodies which consist of hydroxyapatite were produced. Next, Chitin 5g and Collagen 1g were dissolved in 50ml of solution of hydrochloric acid of PH. 3.0, and the kanamycin 2g of antibiotics was made to mix with this compound solution. One in the above-mentioned hydroxyapatite porous

body in this solution Immersion, vacuum defoaming, the chitin collagen biolysis nature base material 2 with which distributed maintenance of the kanamycin 1 after drying, as washed by flush in order to remove superfluous hydrochloric acid and shown in the mimetic diagram of drawing 1 was carried out -- the foramen of the foramen 4 of said hydroxyapatite porous body 3 -- the inside surface -- and the sustained-release drugs content ceramic porous body 5 of this invention contained in the status that it was alike and adhered to the external surface was produced.

[0007]

[Table 1]

<div> <div>サンプル</div> <div>特性</div> </div>	従来の薬剤含有セラミックス多孔体	本発明の徐放性薬剤含有セラミックス多孔体
圧縮強度 (Kg/cm ²)	2. 3	3. 8
カナマイシンの含有量 (mg)	110	100

[0008] Thus, it is Table 1 about the result of having evaluated the physical-properties characteristics of one ceramic porous body by produced above-mentioned this invention, and the ceramic porous body which does not contain the above-mentioned biolysis nature base material. It is shown. In addition, the universal testing machine performed measurement of compressive strength.

[0009] Next, the conventional drugs content ceramic porous body which changed kanamycin into slurry status to the above-mentioned ceramic porous body, and was made to contain, and the sustained-release drugs content ceramic porous body by above-mentioned this invention are immersed in 50ml of phosphate buffer solutions. It was released gradually in 37-degree-C humidistat, and the total elution rate of kiln ISHIN was temporally investigated by liquid chromatograph. It is Table 2 about the result. It is shown. In addition, content of

kanamycin by the conventional drugs content ceramic porous body is several micrometers about kanamycin. After grinding, in order to give viscosity, sterilization water was added and it changed into slurry status, and said ceramic porous body was infiltrated there, and it carried out by making it dry after that.

[0010]

[Table 2]

日 サンプル	従来の薬剤含有セラミックス多孔体のカナマイシン累計溶出率 (%)	本発明の徐放性薬剤含有セラミックス多孔体のカナマイシン累計溶出率 (%)
1 日	2 0	1 0
5 日	8 6	4 0
1 0 日	9 2	6 3
2 0 日	9 5	8 2
4 0 日	9 4	9 2

[0011] Drawing 2 graph-izes the result of Table 2, and in the thing made to contain, kanamycin only so that clearly also from drawing 2 Eight days, In the sustained-release drugs sinking-in ceramic porous body of this invention contained after the chitin collagen biolysis nature base material with which distributed maintenance of the kanamycin was carried out on the other hand had adhered to the surface in a foramen of the porous body, it is about 32 days. It turns out that elution of the drugs where the thing of this invention was stabilized over the long period of time rather than the conventional thing was performed.

[0012] By the way, what does not have noxiousness, such as for example, calcium phosphate system Ceramics Sub-Division, alumina, and zirconia, as a material which constitutes a ceramic porous body is used. Calcium phosphate

system Ceramics Sub-Division which whose generation of ***** is good, excels [generation] in biocompatibility etc., and requires it also in it is the optimal.

[0013] To a phosphoric acid NKARUSHIUMU compound, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (brushite), CaHPO_4 (monetite) and $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ (pyrophosphoric acid calcium), $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (bird calcium phosphate) There are $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ (hydroxyapatite) etc. and they are these compounds Independence or 2 It can use as a mixture beyond a seed. The atomic ratio of Ca/P is 1.4-1.7 also in it. Things, such as bird calcium phosphate in within the limits and hydroxyapatite, are desirable from the Reason generation of a new bone is quicker than other calcium phosphate compounds.

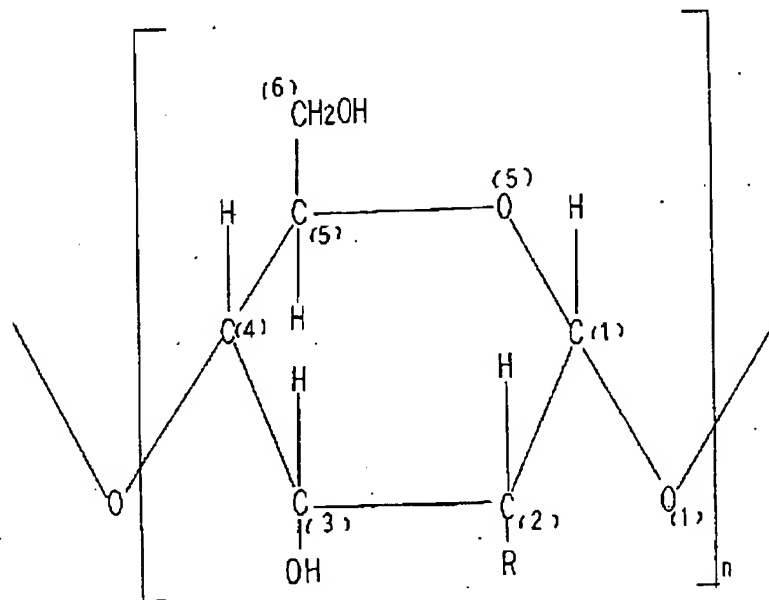
[0014] The ceramic porous body has the arbitrary porosity which the biolysis nature base material which carried out distributed maintenance adheres to the surface of the foramen, and may contain drugs, and an average pore size. The drugs carriers generally used for the same purpose as this invention are usually porosity =10-98% and average pore size =1 - 500. μm although it is In the ceramic porous body which is the constituent factor of this invention, porosity is 30% or less and an average pore size is 10 micrometers. Below, the biolysis base material which carried out distributed maintenance of the drugs does not fully contain, and porosity cannot produce [difficult or] 95% or more of thing. Moreover, an average pore size is 300. μm The temporal duration of the drug effect by which distributed maintenance was carried out becomes short, and, above, an effect does not fully go up. Therefore, the porosity of the ceramic porous body of this invention is 10-300 as 30 to 95%, and an average pore size. μm It is desirable.

[0015] Well-known various methods can be taken for the manufacture method of a ceramic porous body. For example, porosity can manufacture the porous body up to about 50% by mixing-fabricating an organic substance to ceramic powder, and calcinating it to it. Moreover, porosity can be raised to about 95% by immersing the sponge of the polymer nature material which is the same method as this example in the slurry with which it was mixed with ceramic powder, and calcinating it.

[0016] With the chitin as a biolysis nature base material which carries out distributed maintenance, drugs Next, Crustacea, The N-acetyl D glucosamine obtained by carrying out hydrochloric acid treatment and **** soda treatment of the inside of an insect, and carrying out separation refinement of protein and the minerals is beta-1 and 4. Chitosan is the deacetylation thing unitedly. ** 1 The general formula of chitin and chitosan is shown.

[0017]

[Chemical formula 1]



R: OH セルロース
 NH₂ キトサン
 NHCOCH₃ キチン

(注) 1. ()内の数字は構造単位(単糖残基)
 を構成する各原子の番号.
 2. n は重合度.

[0018] Although those derivatives, such as chitin, chitosan, an etherification thing, esterification material, and a carboxyl methylation thing, and collagen are used as a biolysis nature base material for holding drugs Among these, collagen is main protein which constitutes connective tissue, such as a bone of an animal, and the skin, and, as for the molecular weight, the poly PECHIDO chain of about 100,000 is 3. Spiral structure peculiar to collection ***** collagen of books is

formed. Peptide chain which does not take spiral structure to the both ends of this molecule (telopeptide) It is attached and the antigenicity of collagen is known as it is what is depended on existence of this TEROPECHIDO. As for collagen as a biolysis nature base material used for holding drugs, the atelocollagen which is made in oxhide etc. by the enzyme treatment method which is a well-known method, or the alkali treatment method and which does not contain a telopeptide chain substantially, namely, does not have antigenicity is used. Moreover, gelatin which is the conversion object of collagen can also be used as a biolysis nature base material holding drugs.

[0019] The kind of biolysis nature base material used for holding drugs, concentration, etc. are chosen according to the purpose and a use.

[0020] It is the physic which needs drug effect maintenance over a long time as drugs held. For example, there are antibiotics, an anticancer drug, protein drugs, an osteoplasty factor, etc. If shown concretely, penicillins, cephalosporin, kanamycin, tetracycline, actinomycin, etc. will be used as antibiotics. As an anticancer drug, carzinophilin, sarkomycin, PUREO mycin, cyclo HOFUFAMIDO, etc. are used. Bone mole follow JIKKUPUROTIN etc. is used as an osteoplasty factor. [the method of making the above drugs holding to a biolysis nature base material] first, [a biolysis nature base material, chitin, chitosan, collagen, etc. which are used for holding drugs are dissolved in solvents, such as formic acid, hydrochloric acid, and acetic acid, and / drugs / distribute and] After sterilizing the porous body of Ceramics Sub-Division, by making the solution which carried out distributed content of the above-mentioned drugs immerse the above-mentioned porous body, and decompressing with a vacuum pump etc., the air in a foramen is eliminated and the biolysis nature base material holding drugs adheres to the surface in a foramen of a porous body. Ordinary temperature desiccation or lyophilization is performed to this, and the sustained-release drugs content ceramic porous body in which the biolysis nature base material holding drugs adhered to the surface in the foramen of a porous body is obtained.

[0021] As for the porous body obtained by sinking in and on the other hand calcinating the slurry made to mix with ceramic powder to a sponge-like organic

matter continuation porous body, hardness becomes low. however, the biolysis nature base material which held drugs to this porous body -- the surface outside a porous body, and a foramen -- since the coat of the inner surface is carried out, hardness becomes high. In addition, the quantity of the drugs to contain differs and is determined by the size of a ceramic porous body, form, the purpose of use, etc. according to an adapted case.

[0022] It is Naphthalene 50g to work-example 2 bird calcium phosphate 100g.

The classification of mixing and the thing which carried out press forming is carried out after calcination at 1200 degrees C, and it is alpha. Two ceramic porous bodies of bird calcium phosphate were produced.

[0023] It is Chitosan 4g PH4.0 The liquid which dissolved in 50ml of formic acid solutions was made to distribute the cisplatin 3g of an anticancer agent. 30g of porous body granulation of the above [solution / this] immersion and vacuum defoaming -- [dry and] alpha in which the chitosan biolysis nature base material with which the chitosan biolysis nature base material which carried out distributed maintenance of the cisplatin adhered to the surface in a foramen adhered to the surface and the external surface in a foramen The sustained-release drugs content ceramic porous body by this invention of bird calcium phosphate was produced. alpha of the porous body containing the biolysis nature base material which carried out distributed maintenance of the above-mentioned cis- blastin The physical-properties value of bird calcium phosphate is shown in Table 3.

[0024]

[Table 3]

特性	物性値
気孔率 (%)	45
平均孔径 (μm)	90
圧縮強度 (kg/cm ²)	80
1g当たりのシラスチンの含有量(mg)	45

[0025] Moreover, it is parallel and is PH7.4 in one of the remainder among the above-mentioned ceramic porous bodies. The conventional drugs content ceramic porous body which immersed in 50ml of phosphate buffer solutions, and made the cis- blastin contain is produced. It is a work example 1 in the sustained-release drugs content ceramic porous body of said this invention which made the chitosan produced by the above-mentioned method carry out distributed maintenance of the cis- blastin. It is Table 4 about the result of having investigated the total elution rate of the cis- blastin temporally similarly. It is shown.

[0026]

[Table 4]

日 \ サンプル	従来の薬剤含有セラミックス多孔体のシスプラスチン累計溶出率 (%)	本発明の徐放性薬剤含有セラミックス多孔体のシスプラスチン累計溶出率 (%)
1 日	1 5	7
5 日	6 3	3 0
1 0 日	9 3	4 8
2 0 日	9 5	7 5
4 0 日	9 3	9 2

[0027] Moreover, what Clough-ized the result of Table 4 is shown in drawing 3 . Although sustained-release is lost after ten day and continuous drug effect is not clearly [from Table 4 and drawing 3] expectable by the conventional drugs content ceramic porous body, on the other hand, with the porous ceramics by this invention, the elution trend stabilized even if 40 days passed was seen, and elution of continuous drugs has taken place.

[0028] They are after calcination, 35% of porosity, and the average pore size 200 at 1100 degrees C in paraffin wax 40g to work-example 3 bird calcium phosphate 100g about mixing and the thing which carried out press forming. mum beta - Ceramic porous body 2 of bird calcium phosphate ** was produced.

[0029] It is Chitosan 2g PH5 Antibiotics and Tetracycline 2g were made to mix with the solution which dissolved in 50ml of formic acid solutions. It is 1 among the above-mentioned ceramic porous bodies to this solution. ** is immersed, in addition it is a work example 1. The sustained-release drugs content ceramic porous body of this invention was produced by the same method. the 1 [moreover, / remaining] of the above-mentioned ceramic porous body using ** -- work example 1 using the same method -- the conventional drugs content

ceramic porous body production of tetracycline content -- it carried out. The quantity of the former tetracycline is 3 1cm of porous bodies. 45mg of hits and the latter are work examples 1, although it was 50mg. The total elution rate of tetracycline was temporally investigated by the same method. It is drawing 4 about the result. It is shown.

[0030] Even if the sustained-release drugs content ceramic porous body of this invention will pass 60 days so that clearly from drawing 4 , it turns out that sustained-release [of drugs] was shown.

[0031] They are after calcination, 50% of porosity, and 40 micrometers of average pore sizes at 1100 degrees C in Carbon 50g to work-example 4 hydroxy APATAIDO 100g about mixing and the thing which carried out press forming. Ceramic porous body 2 ** was produced.

[0032] They are Chitosan 2g and Gelatin 1g PH5.0 It dissolved in 50ml of acetic acid solutions, and mixed with the PUREO mycin 2g which is an anticancer drug at this solution. in addition, work example 1 the same method -- the sustained-release drugs content ceramic porous body of this invention -- moreover -- the same -- work example 1 the conventional drugs content ceramic porous body which contained PUREO mycin by the same method -- respectively -- 1 It produced ** every. The former PUREO mycin content is 3 1cm of porous bodies. Although 22mg of hits and the latter were 25mg, they use these, and they are a work example 1. The total elution rate was investigated temporally similarly. It is drawing 5 about the result. It is shown.

[0033] Even if the sustained-release drugs content ceramic porous body of this invention will pass 40 days so that clearly from drawing 5 , a total elution rate is about 60%, and it turns out that sustained-release [of drugs] is shown.

[0034] Comparative example hydroxyapatite is changed into slurry status with a ball mill, and it is 3#10 about 1cm. After sinking into urethane foam, it calcinates at 1300 degrees C, and they are 97% of porosity, and the average pore size 350. mum The ceramic porous body which consists of hydroxyapatite was produced. Next, Chitin 5g and Collagen 1g were dissolved in 50ml of solution of hydrochloric acid of PH 3.0, and the kanamycin 2g of antibiotics was made to mix

with this compound solution. In addition, work example 1 The content of kanamycin is 3 1cm of porous bodies with the same method. Kanamycin which is 12mg of hits produces to chitosan the ceramic porous body of the drugs content by which distributed maintenance is carried out, and, similarly it is a work example 1. The total elution rate of kanamycin was temporally investigated by the same method. It is drawing 6 about the result. It is shown.

[0035] In the ceramic porous body of this drugs content, there will be a total elution rate of 90% in about 15 days, and some aforementioned conventional drugs content ceramic porous bodies, *****, and differences were not accepted so that more clearly than drawing 6 .

[0036] As stated, as mentioned above, the chitin, the chitosan, and its derivative as a biolysis nature base material, Safety of collagen is high as a biomaterial, and by changing the concentration of these biolysis nature base materials, porous body Ceramics Sub-Division of this invention can adjust the quantity of the drugs to release gradually, and gradual release time, and can be controlled. Moreover, the calcium phosphate system material which is the skeleton of above-mentioned porous body Ceramics Sub-Division is the optimal as a bone supplementation material which was excellent in compatibility with a bone and contained drugs, such as antibiotics.

[0037]

[Effect of the Invention] The stable gradual release covering the long time of drugs when the ceramic porous body of this invention is applied to the affected part, That is, since aggregate and the charge of a holding material of drugs are used for material with high safety in in the living body while long-term duration of drug effect is possible and preventing the side reaction by intensive elution of drugs, there is no fear of having a bad influence on a living body, and a patient's mental anxiety can be removed.

[Translation done.]